

AA

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-8461

(11)

206 076

Int.Cl.³

3(51) A 61 M 1/03

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 M/ 2336 073

(22) 28.09.81

(44) 18.01.84

(71) KARL-MARX-UNIVERSITÄT LEIPZIG; DD;
(72) PHILIPPSON, CHRISTIAN, DR. SC. MED., LIEBIG, JOACHIM, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;
(73) siehe (72)
(74) KARL-MARX-UNIVERSITÄT LEIPZIG BFN 7010 LEIPZIG GOETHESTRASSE 3-5

(54) VERFAHREN ZUR BLUTREINIGUNG

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Blutreinigung. Es ist die Aufgabe des Verfahrens, einen kontinuierlichen, störungsfreien Ablauf der Reinigung des Blutes, insbesondere von harnpflichtigen Substanzen, zu gewährleisten. Die Aufgabe wird gelöst durch die Rückführung des entgifteten Ultrafiltrats auf das Filter.

Titel der Erfindung

Verfahren zur Blutreinigung

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Blutreinigung von an Niereninsuffizienz erkrankten Patienten. Das Verfahren erlaubt prinzipiell die Konstruktion von tragbaren Kleinstnieren.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits Verfahren und Vorrichtungen bekannt, die der Entgiftung des Blutes von harnpflichtigen Substanzen bei Niereninsuffizienz dienen. Bei der Arbeitsweise nach BROWN und KRAMER wird aus Vollblut durch Druckfiltration ein Hämoultrafiltrat gewonnen. Durch Reversosmose wird diesem Wasser entzogen. Der Wasserverlust wird durch Zufügen einer make-up-Lösung ausgeglichen. Das derart behandelte Hämoultrafiltrat wird in den Körper zurückgeführt.

Die geschilderte Verfahrensweise ist trotz vielfacher Variationen mit prinzipiellen Nachteilen verbunden. Während der Ultrafiltration werden die Blutkorpuskeln geschädigt, weil starke biochemische und mechanische Milieuveränderungen auftreten. Die Filterleistung selbst reicht nicht aus, weil die bekannten Membranen zu hohe Drücke erfordern, um pro Zeiteinheit ausreichende Ultrafiltratmengen zu erlangen.

Darüber hinaus verkleben die Blutkörperchen und Eiweiße die Filtermembran.

Ein weiterer Nachteil ist das zu hohe notwendige Volumen der make-up-Lösung, das aber erforderlich ist, weil zuviel Salze und niedermolekulare Stoffe beim Filtrieren dem Blut entzo-

gen worden sind. Erschwerend tritt hinzu, daß die make-up-Lösung steril sein muß.

Von den vielen Abwandlungen des Verfahrens ist die Variante nach BIXLER zu nennen. Sie beseitigt aber einige wesentliche Nachteile nicht. Die vorgeschlagene simultane und sequentielle Diafiltration erfordern prinzipiell die sterile make-up-Lösung mit einem Volumen von bis zu 86 Litern pro Behandlung. Auch ist bei Verwendung der angegebenen Membran der notwendige Druck im Filtrationsprozeß zu hoch.

Als dem Prinzip von BROWN und KRAMER zugehörige Variante ist die Hämofiltration nach QUELLHORST u.a. anzuführen, die die elektrochemische Harnstoffoxidation mit einbezieht. Hier ist nachteilig, daß die in der Zelle entstehenden Reaktionsprodukte in aufwendigen Operationen entfernt werden müssen. Die Ursache dafür ist das Entstehen von toxischen Abbauprodukten bei der elektrochemischen Oxidation, die nicht in den Blutkreislauf zurückgeführt werden dürfen. Es ist weiter nachteilig, daß immer noch bis zu 18 Liter "postdilution" Rekonstitutionsflüssigkeit benötigt werden.

Zum o.a. Komplex gehört auch die chronische Hämofiltration nach SCHÄFER. Neben erzielten Fortschritten bleiben Nachteile bestehen. So muß der Verlust essentieller größermolekularer Substanzen in Kauf genommen werden, obwohl die Kreatinin- und die Harnstoffeliminierung ungenügend sind. Es sind große Volumina steriler Substitutionsflüssigkeit erforderlich, so daß die Konstruktion einer transportablen Kleinstniere nicht möglich erscheint. Ein weiterer Nachteil der Verfahrensweise ist darin zu sehen, daß es nicht möglich ist, die Hypertension, die Hypertriglyceridämie und die urämische Neuropathie zu korrigieren. Die Variante der Hämofiltration nach FUNCK-BRENTANO et al. erfordert immer noch 20 - 60 Liter Rekonstruktionsflüssigkeit pro Behandlung und ist damit nicht für den Dauerbetrieb eines tragbaren Gerätes zur Blutreinigung geeignet. Die Verfahrensweise nach BOSCH et al. stützt sich auf AMICON-Diafilter zur Hämofiltration nach der "postdilution"-Methode. Sie muß nachteilig den Verlust essentieller größermolekularer Substanzen in Kauf nehmen. Die Ursache dafür ist

der viel zu hohe cut-off der XM-50-Membranen, die ja Stoffe bis zu einem Molekulargewicht von 50.000 durchlassen. Die Harnstoffeliminierung ist darüber hinaus unzureichend und eine Verminderung des hohen Bedarfs an Rekonstitutionsflüssigkeit wird nicht erreicht.

Eine zweite Entwicklungsrichtung, vergleichbar der Prinziplösung von BROWN und KRAMER, ist die von YATZIDIS vorgeschlagene Methode. Es wird Vollblut über Aktivkohle und/oder Ionenaustauscherharz geleitet, um die harnpflichtigen Substanzen zu entfernen. Diese Arbeitsweise hat den Nachteil, daß bei dem Passieren der Kohle- und/oder Harzschicht die Blutkorpuskeln stark geschädigt werden, insbesondere die Thrombozyten und die Leukozyten mit konsekutiven Komplikationen (z. B. Blutungen etc.). Diese Zellbruchstücke und größere Moleküle (Eiweiße, Peptide etc.) blockieren alsbald die aktiven Zentren der Kohle, so daß die ohnehin - insbesondere für Harnstoff - unzureichende Adsorptionskapazität weiter sinkt. Die Entgiftung des Vollblutes geht aber auch deshalb zu langsam vor sich, weil die Blutkorpuskeln und die Proteine die Diffusion der harnpflichtigen Stoffe an die Kohle- und/oder Harzoberfläche stark behindern. Ein weiterer Nachteil der YATZIDIS-Methode liegt darin, daß Fremdkörperpartikel in das rückgeführte Vollblut gelangen. Die Ursache ist darin zu sehen, daß beim Passieren der Adsorbentenschichten Aktivkohlepartikeln und Harzteilen mitgerissen und in den Körper eingeschwemmt werden.

Eine dritte Entwicklungsrichtung baut auf den Arbeiten von CHANG et al. auf. Vollblut wird mit Mikrokapselkammern in Berührung gebracht und nach innigem Kontakt und Stoffaustausch wieder in den Körper rückgeführt. Prinzipiell hat diese Methode den Nachteil der komplizierten Herstellung und der geringen Lagerfähigkeit der Mikrokapseln, die in aller Regel noch mit Albumin umhüllt sein müssen. Die Ursache der geringen Lagerfähigkeit ist die Empfindlichkeit der eingekapselten Enzyme bzw. -systeme, die ihrer Art nach nicht lange haltbar sind. Das zentrale Problem der Dialyse, die Harn-

stoffentfernung, ist unzulänglich gelöst, da lediglich die aus dem REDY-Verfahren bekannte Methode mit ihren Nachteilen übernommen und auf die Kapselarbeitsweise übertragen worden ist. Der Versuch, dem Zusetzen und Verstopfen der die Mikrokapseln enthaltenden Säule durch periodischen Flußrichtungswechsel zu begegnen, erfordert zusätzlichen technischen Aufwand und bringt keine überzeugenden Verbesserungen.

Die Methode nach CHANG ist von SPARKS et al. erweitert worden. In Mikrokapseln wird Aktivkohle und/oder Urease oder oxidierte Stärke eingebracht. Die Aktivkohle dient der Adsorption einer Vielzahl harnpflichtiger Substanzen. Der verbleibende Harnstoff wird von Urease zu Ammoniak und Kohlendioxid umgesetzt. Der Ammoniak wird nachfolgend durch Bakterien verarbeitet, das Kohlendioxid veratmet. Die nach SPARKS et al. hergestellten Mikrokapseln werden oral verabreicht.

Der durch diese Verfahrensweise erzielte Fortschritt kann aber eine Reihe von Nachteilen nicht vergessen machen. So ist die Wirkung der Mikrokapseln auf den Gastrointestinaltrakt unzureichend erforscht und keinesfalls unbedenklich. Dann ist auch die Effektivität der oralen Mikrokapselapplikation gegenüber der Dialyse deutlich geringer. Eine der Ursachen ist darin zu sehen, daß die verwendete oxidierte Stärke in den Kapseln leicht depolymerisiert und dann hohen Wirkungsverlust zeigt. Andererseits wird bei einem Bruch der Mikrokapseln im Gastrointestinaltrakt oxidierte Stärke frei, die durch ihren Gehalt an Aldehydgruppen toxisch wirkt. Der Versuch, die oxidierte Stärke wegen des zuerst genannten Nachteils der leichten Depolymerisation durch Polyacrolein zu ersetzen, erwies sich als insgesamt nicht vorteilhaft, da das Polyacrolein lange Zeit zur Gleichgewichtseinstellung braucht und darüber hinaus bei möglichem Freiwerden durch z. B. Kapselbruch das Blut noch mehr vergiftet. Die Ursache dieses letztgenannten Nachteils ist dieselbe wie im Falle der oxidierten Stärke der Gehalt an Aldehydgruppen. Insgesamt gesehen ist die Kreatinin- und die Harnsäureeliminierung durch perorale Applikation von Mikrokapseln praktikabel vorbehaltlich der

Unschädlichkeit für den Gastrointestinaltrakt, aber die Harnstoffbeseitigung ist zu umständlich und zu gefährlich.

Spätere Arbeiten von CHANG et al. führten zu dem interessanten Versuch, ein Multienzymsystem einzukapseln mit dem Ziel, den Harnstoff aus dem Blut zu entfernen. Dieser soll zunächst in Ammoniak und dann über Glutamat in Alanin umgewandelt werden. Der Nachteil dieser Verfahrensweise besteht darin, daß die Kapseln nicht über einen längeren Zeitraum lagerfähig sind und der Herstellungspreis sehr hoch ist. Die Ursache der Nachteile liegt darin begründet, daß mindestens vier Enzyme encapsuliert werden müssen zusammen mit Stabilisatoren und weiteren Effektoren. So ist die vorgeschlagene Verfahrensweise zwar biologisch interessant, aber technisch nicht zuverlässig machbar.

In einer weiteren CHANGschen Arbeit wird eine Hämoperfusion mit einer neuen permselektiven anionischen Membran beschrieben. Diese Membran läßt Harnstoff und andere nichtanionische Kleinmoleküle passieren, während die anionische großmolekulare Stoffe wie Albumin o.dgl. zurückhält. Nachteilig ist an dieser Membran, daß die nichtanionischen großmolekularen Stoffe durch die Membran durchtreten und dem Körper verlorengehen.

Eine vierte hier aufzuführende grundsätzliche Verfahrensweise der Blutreinigung ist unter dem Namen REDY-Verfahren bekannt geworden. Das Prinzip gründet sich auf die übliche Hämodialyse. Der Fortschritt besteht darin, daß nur eine kleine Menge, etwa 5 Liter, Dialyseflüssigkeit zirkuliert, die ständig regeneriert wird. Dieses zirkulierende Volumen ersetzt die üblicherweise verwendeten 150 - 300 Liter der stationären künstlichen Niere. Es war möglich, tragbare Dialysegeräte zu konstruieren, die den Patienten in gewisser Weise Krankenhausunabhängig machen.

Obwohl die Konstruktion entsprechender Geräte von der technischen Seite her weit vorangetrieben worden ist, gibt es eine Reihe grundsätzlicher Nachteile. So erfolgt die Harnstoffbeseitigung enzymatisch mit Urease und ist deshalb mit den weiter oben geschilderten Nachteilen behaftet. Des weiteren ent-

steht im System während des Betriebs ein Na^+ -Überschuß und ein Ca^{++} -, Mg^{++} -, K^+ -Defizit. Die Ursache liegt darin, daß die letztgenannten Ionen am verwendeten Zirkonphosphat adsorbiert werden, wobei dieses Na^+ freisetzt. Es ist ein besonderer Regelmechanismus erforderlich, um Ca^{++} , Mg^{++} , K^+ wieder zuzudosieren. Des weiteren tritt eine pH-Instabilität auf, deren Ursache darin zu sehen ist, daß das saure Zirkonphosphat H^+ freisetzt. Eine NH_4^+ -Akkumulation im Blut bzw. Ultrafiltrat ist nicht auszuschließen und ein erhöhter SO_4^{--} -Spiegel ist möglich. Schließlich ist das Zirkonphosphat teuer, da es in einer bestimmten Kristallstruktur vorliegen muß, um wirksam zu sein. Das aufwendige technische Kontroll- und Dosiersystem macht das REDY-Verfahren sehr kostenintensiv.

Eine Variante des REDY-Verfahrens ist die adsorptive Reinigung von Ultrafiltrat nach SHALDON et al. Nach dieser Methodik wird Ultrafiltrat gewonnen und über REDY-Patronen geschickt. Neben einem zu hohen cut-off der Membranen, die Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 40.000 durchlassen, hat die SHALDON-Variante naturgemäß alle der beim oben angegebenen REDY-Verfahren beschriebenen Nachteile. Dazu kommt, daß nach der Behandlung die Harnstoffwerte im Blut höher liegen als bei der konventionellen Dialyse.

Nach ODAKA und Mitarbeitern ist eine direkte Kombination von Hämodialyse und Hämo-perfusion möglich. Dieses Verfahren bringt insbesondere bezüglich seiner Verwendung in einer Kleinstniere, die möglichst transportabel sein soll, keine Vorteile. Die Anlage ist stationär und muß vom Patienten 2 - 3 mal in der Woche aufgesucht werden. Trotz des wesentlich erhöhten Aufwandes im Vergleich zur konventionellen Dialyse ist die Harnstoffeliminierung aus dem Blut nicht verbessert.

Entsprechend einem Vorschlag von DAVIS et al. werden LOMAC-Fibern zur Eliminierung harnpflichtiger Substanzen eingesetzt. Aktivkohle wird feinverteilt in Kunststoffasern eingebracht und diese in Bündeln angeordnet. Das Verfahren arbeitet mit Vollblut. Auf die Reinigung von Ultrafiltrat ist es bisher nicht angewendet worden. Die Ergebnisse zeigen,

daß die Problemsubstanz Harnstoff unzulänglich entfernt wird. Die Ursachen sind dieselben, wie sie weiter oben bei der Beschreibung der Methode nach YATZIDIS aufgeführt worden sind. Variationen des DAVIS-Verfahrens durch MALCHEVSKY et al. 66 wie durch GURLAND et al. brachten keine wesentlichen Vorteile. Die bestehenden Unzulänglichkeiten sind neben anderen Faktoren darin zu sehen, daß die verwendeten kommerziellen Aktivkohlen ihrer Art nach für Harnstoff eine zu geringe Adsorptionskapazität haben.

Die Kleinstnieren nach PLANEY, LINDAN und SPARKS stellt eine tragbare Gerätekombination dar. Die Entfernung harnpflichtiger Substanzen erfolgt mit Aktivkohlen. Nachteilig ist hier die geringe Adsorptionskapazität der Aktivkohle für Harnstoff. Die Ursache dafür liegt in der Art der verwendeten Kohle. Weiter nachteilig ist die periodische Verdünnung der Dialyseflüssigkeit. Die Ursache ist der Regenerierungsprozeß der Aktivkohle mit Wasser. In einem Regenerierungsschritt werden Harnstoff und andere harnpflichtige Substanzen von der Säule gewaschen, aber das auf der Säule bzw. in der Patrone verbleibende Wasservolumen verdünnt zwangsläufig die Dialyseflüssigkeit.

In der DORSON-Niere erfolgt zunächst eine Ultrafiltration. Das Ultrafiltrat wird über diverse Säulen geschickt, die z. T. als Prozeßsäulen ausgelegt, z. T. mit Aktivkohle gefüllt sind. Es schließt sich eine Hyperfiltration an. Das Finalfiltrat wird in den Körper zurückgeführt. Nachteilig ist der hohe Druck, der bei der Ultrafiltration angewendet werden muß, denn die Membran ist so ausgelegt, daß erst Stoffe mit einem Molekulargewicht größer 5000 zurückgehalten werden. Trotzdem kann nicht verhindert werden, daß die größeren der passierenden Moleküle sehr schnell die Adsorptionskapazität der Aktivkohle vermindern, indem sie deren aktive Zentren blockieren. Dadurch ist auch begründet, daß die Eliminierung von Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin unbefriedigend bleibt.

Die Dialysekapazitätserhöhung nach KOLOBOV und DEDRICK wird mit einem Aktivkohleschlamm erreicht, der gemeinsam mit Dialyseflüssigkeit durch einen Schlauch gesaugt wird. Dieser Schlauch mit permeabler Wand wird in ein Reservoir gehängt, das zu waschendes Blut enthält. Nachteilig ist - obwohl die Vermeidung der Blutgerinnung beherrschbar ist - die Anordnung der gesamten Dialyse von der technischen Seite her. Die Harnstoffeliminierung ist letzten Endes wieder von der Aktivkohle abhängig. Das feine Vermahlen und das Suspendieren der Partikelchen in einem größeren Volumen von Dialyseflüssigkeit vergrößert zwar die relative Adsorptionskapazität der Kohle, verbessert aber ihre absolute Adsorptionskapazität für Urämiotoxine prinzipiell nicht, da keine Spezialkohlen verwendet werden.

Die Harnstoffeliminierung wird nach GALLUS et al. durch anodische Oxidation desselben im Hämofiltrat erreicht. Ein Nachteil der Methode besteht darin, daß außer Stickstoff auch chlorierte Produkte entstehen. Damit verbunden ist die Gefahr des Hypochloritrückflusses in das biologische System.

Die Ummantelung von Aktivkohle mit einem Siliconpolymerisat nach ÖTZDURAL et al. verbessert die Harnstoffadsorption nicht. Zwar ist die Kohle biokompatibel zur Arbeit mit Vollblut, doch wird dies mit einem Leistungsverlust bezüglich der Adsorption insgesamt, nicht nur hinsichtlich des Harnstoffs, erkauft. Die Ursache dafür liegt darin begründet, daß die Siliconpolymerisatummantelung dazu führt, daß die Kohle stärker hydrophob ist.

Der Dialysatregenerierung dienen Arbeiten von PISKIN und CHANG. Die Harnstoffeliminierung erfolgt enzymatisch mit Urease. Der Nachteil besteht darin, daß der Ureaseschritt stets unsteril ist, so daß zusätzlich ein Bakterienfilter in das System eingebaut sein muß. Des weiteren ist es erforderlich, eine Gasadsorptionskolonne anzuwenden, um das unter Verwendung einer besonderen Heizquelle ausgetriebene Ammoniak zu adsorbieren. Einer Adsorptionsmethode mit harnstoffselektiven Adsorbentien ist diese Verfahrensweise unterlegen.

Verbesserte Sorbentien für die Eliminierung der harnpflichtigen Stoffe geben SHEFFIGAR et al. an. In ein Harz sind Benzaldehydgruppierungen eingebracht, die speziell für die Harnstoffadsorption wirksam sind. Allerdings ist die Chemisorption des Harnstoffs an diesem speziellen Harz unzureichend aufgeklärt, so daß bezüglich der Adsorption nur 3 bis 12 % des theoretisch möglichen Wertes erreicht werden. Nachteilig ist die aufwendige Herstellung des Harzes. Ein Grund dafür ist das notwendige sorgfältige und langwierige Befreien desselben von Chemikalien, die im Herstellungsprozeß verwendet werden müssen und die fast alle toxisch sind.

Nach OMSUBO et al. wird Aktivkohle mit "konjak mannan" ummantelt und intestinal appliziert. Untersucht ist auch die Anwendung in der Hämoperfusion. Diese interessanten Versuche führen aber nur zu Ergebnissen, die hinter denen der Dialyse weit zurückbleiben. So wird der Gehalt an Serumkreatinin nur um ca 30 % abgesenkt; die Harnstoffeliminierung ist unverhältnismäßig gering. Des weiteren besteht die Gefahr eines Leukozyten- und Thrombozytensturzes im Blut während der Hämoperfusion. Die Ursachen dieser Unzulänglichkeiten sind im wesentlichen systemimmanent. Die Diffusionsbarriere zum Adsorbens ist zu hoch. Der Grund hierfür sind die relativ dicken Kapselwände. Da die Kapseln in einer Kolonne angeordnet sind, bedingen die relativ dicken Kapselwände darüber hinaus unregelmäßige und ungünstige Strömungsverhältnisse (sogenannte shunt-Bildungen). Deshalb ist die Anwendung von mit "konjak mannan" ummantelter Aktivkohle in der direkten Hämoperfusion in der derzeitigen Form ungeeignet. Eine vollständige Therapie der chronischen Niereninsuffizienz ist auf diese Weise nicht möglich.

Die effiziente Extraktion von kleinen Molekülen durch Hämo-filtration wird von AKIBA et al. vorgeschlagen. Nachteilig ist, daß die Hämo-filtration - nach der angegebenen Weise durchgeführt - Substitutionsflüssigkeit erfordert. Notwendig ist ferner ein zweiter Kreislauf für back-wash-fluid, der die entsprechenden Pumpen und Steuersysteme notwendig macht. Die back-wash-fluid, die das Filter frei waschen soll, muß steril sein. Die Methode ist dadurch aufwendig.

Eine tragbare Niere ("Jacket-Type Artificial Kidney") haben AGISHI et al. konstruiert. Sie beruht auf einer einfachen Hämo-filtration und ist am Körper tragbar. Das Hämo-filtrat fließt in ein Urinal und wird verworfen. Sterile Substitutionsflüssigkeit ist nicht erforderlich. Die Harnstoff- und Kreatinineliminierung erfolgt nur durch die Hämo-filtration. Nachteilig ist an dieser Verfahrensweise, daß der Patient zum Ersatz des verworfenen Hämo-filtrats täglich große Mengen Elektrolytflüssigkeit trinken muß. Dabei gehen ihm ständig erhebliche Mengen Hormone, Polypeptide, Vitamine, kleinmolekulare Eiweiße verloren, weil die Membranporenweite nicht weiter verringert werden kann. Ungeachtet dessen ist die Harnstoff- und die Kreatinineliminierung auf Dauer nicht ausreichend, so daß dieser Typ einer tragbaren Niere nur als eine zeitlich begrenzte Lösung angesehen werden kann.

Der Verbesserung von Adsorbentien dienen Arbeiten von SHINODA et al. (FRAX-System). Durch Hämo-filtration wird Ultrafiltrat erzeugt und über aktivierte Kohlefasern geleitet. Nach einer endlichen Adsorptionszeit wird das System umgeschaltet und die adsorbierten Stoffe werden desorbiert. Es hat sich gezeigt, daß die in-vivo-Regenerierung ungünstig ist. Neben dem erheblichen Steuer- und Regelungsaufwand ist es erforderlich, sterile Substitutionsflüssigkeit zuzusetzen und von der Kohlefasern nicht desorbierfähige Ionen wie Ca^{++} , HCO_3^- wieder zuzudosieren. Auch das Überziehen der Aktivkohle mit einer relativ weichen Oberflächenschicht im Prozeß ihrer Herstellung nach AKIZAWA et al. bringt keine wesentlichen Vorteile. Der komplizierte Prozeß des Aufbringens von Polyaromaten auf die Grundmaterialoberfläche, des notwendig

langsamen und schrittweisen Verkokens und des sich anschließenden Endverkokens wird durch die Adsorptionswerte nicht gerechtfertigt.

Sowohl für die Hämodialyse als auch für die Hämofiltration haben HENNE et al. eine neuartige Cellulosemembran entwickelt. Allerdings ist der notwendige Filtrationsdruck von 750 mm Hg-Säule noch sehr hoch, und die Durchlaßfähigkeit der Membran für hochmolekulare Substanzen ist nachteilig. Die Membran fand Eingang in eine vom gleichen Autor konstruierte tragbare künstliche Niere, die mit 1,5 Liter Dialysatflüssigkeit arbeitet und den Harnstoff mit Aktivkohle und Aluminiumoxid herauszieht. Nachteilig ist hieran, daß die Dialysatflüssigkeit aller 1 - 2 Stunden gewechselt werden muß, so daß eine größere Menge Dialysatflüssigkeit in einem Reservoir parat sein muß und möglichst keimarm sein soll. Des weiteren ist eine ständige Bewegung der Apparatur durch den Träger erforderlich, weil die Dialyseleistung sonst zu gering ist.

Eine tragbare Niere haben OTSUBO et al. konstruiert. Auf eine Plasmaseparation folgt eine Ultrafiltration. Das Ultrafiltrat wird über Aktivkohle geleitet, die alle harnpflichtigen Substanzen adsorbiert bis auf einen Restgehalt an Harnstoff. Dieser Restgehalt wird durch Urease abgebaut, das entstehende Ammoniak an einem Ionenaustauscher fixiert. Nach einer Elektrodialyse erfolgt die Rückführung des gereinigten Ultrafiltrats in den Körper. Nachteilig ist der Gehalt des Ultrafiltrats an hochmolekularen Stoffen, die die aktiven Zentren der Kohle blockieren und deren Adsorptionskapazität herabsetzen. Weiterhin werden pro Behandlung bis 10 Liter Elektrolytkorrekturflüssigkeit benötigt. Die Ammoniakeliminierung am Amberliteaustauscher ist weniger zuverlässig als die konventionelle am Zirkonphosphat, obwohl sie natürlich preisgünstiger ist. Die Ursache der Schwierigkeiten ist letzten Endes das Fehlen eines Adsorbens, das auch den Harnstoff zuverlässig aus dem Ultrafiltrat herauszieht.

Die Verfahrensweise nach MAEDA et al. (Celluloseacetat mixed Hollow Fiber Kidney) schafft praktisch einen neuen Dialysator, doch gelingt den Autoren ebensowenig ein Durchbruch wie RUBIN, FRIEDMANN et al. mit einer Cuprophanmembran oder LEBER et al. mit der Hämodiafiltration. Notwendig sind in den geschilderten Verfahrensabläufen sterile Substitutionsflüssigkeiten, die insbesondere die Konstruktion einer Kleinstdiälyse als tragbares Gerät behindern.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zur Blutreinigung anzugeben, das wesentliche Nachteile der bisher bekannten Verfahren vermeidet und einen kontinuierlichen, störungsfreien Verfahrensablauf gewährleistet.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, den Verfahrensablauf der Blutreinigung so zu gestalten, daß in technisch einfacher Weise eine zuverlässige und zügige Reinigung des Blutes erfolgen kann.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß das zum Zwecke der Dialyse dem menschlichen Körper entnommene Blut an einer Ultrafiltrationseinheit in zwei Ströme aufgeteilt wird. Der eigentliche Blutstrom wird - um den Betrag des Ultrafiltrats vermindert - in den Körper zurückgeführt. Das Ultrafiltrat, das erfindungsgemäß nur Moleküle bis zu einem Molekulargewicht von 5.000 bis 7.000 enthält, wird einer Reverseosmose unterzogen und mit den dadurch angereicherten harnpflichtigen Substanzen in an sich bekannter Weise über eine Entgiftungsstufe geleitet, die Adsorbentien enthält zum Entfernen der Urämetoxine. Vorteilhaft sind hier salpetersäuremodifizierte oder mit Metalloxiden dotierte Aktivkohlen einsetzbar.

Die entgiftete Flüssigkeit wird über eine Äquilibrierungsstufe geleitet. Nach Passieren derselben wird das derart behandelte Ultrafiltrat erfindungsgemäß auf das Ultrafilter zurückgeführt, wobei es in das erste Drittel desselben eingespeist wird.

Die angegebene Verfahrensweise hat den wesentlichen Vorteil, daß - bedingt durch die Rückführung des Ultrafiltrates auf das Filter - die Poren desselben nicht verstopfen und langfristig eine zügige Filtration bei relativ niedrigen Drücken möglich ist.

Erfindungsansprüche

14

1. Verfahren zur Blutreinigung durch Auftrennen von dem menschlichen Körper entnommenem Blut an einer Ultrafiltrationseinheit in 2 Ströme, von denen der erste um den Betrag des Ultrafiltrats vermindert in den Körper zurückgeführt wird, während der zweite über eine Entgiftungsstufe geleitet wird, die aus einer Adsorptionseinheit mit festen und/oder flüssigen Adsorbentien besteht, an die sich eine Äquilibriumseinheit anschließt,

dadurch gekennzeichnet, daß

das Ultrafiltrat, das Moleküle nur bis zu einem Molekulargewicht von 5.000 bis 7.000 enthält, gegebenenfalls einer Reversosmose unterzogen wird und nach Passieren der Reinigungs- und Äquilibriumierungsstufe wieder auf das Ultrafilter dergestalt zurückgeführt wird, daß es in das erste Drittel eingespeist wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Adsorbentien in der Reinigungsstufe salpetersäuremodifizierte oder mit Metalloxiden dotierte Aktivkohlen eingesetzt werden.